

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590552
 研究課題名（和文）睡眠時無呼吸症候群簡易検査法開発と生活習慣病との因果関係解明の為の疫学研究
 研究課題名（英文）Epidemiologic study about usefulness of screening device, and relationship between Sleep Apnea Syndrome and life-style related disease
 研究代表者
 野見山 哲生 (NOMIYAMA TETSUO)
 信州大学・医学部・教授
 研究者番号：70286441

研究成果の概要：

スクリーニング機器と終夜睡眠ポリグラフを同時使用し、相関ならびに感度、特異度について検討した結果、スクリーニング機器としての有効性が確認された。さらに、生活習慣病との関連においては、 $15 \leq \text{AHI}$ 群において高血圧症、脂質異常症、メタボリック症候群の有病率は高く、また $\text{AHI} < 5$ 群と比較した年齢調整オッズ比では有意な関連が見られた。生活習慣病を複数有する者に関しては、睡眠時無呼吸低呼吸症候群の合併の有無を確認することが重要である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,900,000	0	1,900,000
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	480,000	3,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学、疫学、睡眠時無呼吸、スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸低呼吸症候群は「日中過眠 (excessive daytime sleepiness:EDS) もしくは、閉塞型無呼吸に起因するさまざまな症候のいくつかを伴い、かつ AHI が 5 以上」と定義されている疾患である。SAHS の有病率は、30～60 歳の男性の 4%、女性の 2%とされ、肥満等から来る舌根沈下による OSAHS がほとんどを占める。その病態には、睡眠中に反復する無呼吸・低呼吸による低酸素血症と高炭

酸ガス血症に伴う呼吸性アシドーシスによる呼吸障害と、呼吸再開時の短時間の覚醒反応による睡眠障害とがある。呼吸障害は、自律神経系に影響を与え、高血圧、糖尿病などの生活習慣病を招き、将来的に脳血管障害を引き起こす。睡眠障害は、睡眠の質を低下させ、EDS そして日中の集中力低下を招き、交通事故や労働災害を引き起こす危険性がある。以上より、SAHS は個人の健康のみならず社会的にも影響を与え得る疾患であり、早期

の発見と適切な治療が望まれる。

SAHS の確定診断を行うためには、PSG を用いた入院検査を行うことが golden standard となっている。しかし、OSAHS による無呼吸・低呼吸があっても眠気の自覚症状が乏しい場合や、眠気を自覚しても外来受診に至らない場合もあり、効果的に治療に結びついていない現状がある。PSG 検査に効率よくつなげるためには、PSG の前段階におけるスクリーニング機器の開発ならびに検査方法の確立が期待される。スクリーニング検査方法の社会での応用は、社員の健康管理と業務遂行上の安全性の確保のために、産業保健上、特に運送業等では意義深いものとなる。

2. 研究の目的

(1) 簡易モニタのスクリーニング機器としての有効性について、疫学的評価を行った。

(2) SDB、SAHS の有病率ならびに生活習慣病との関連を調べた。

3. 研究の方法

研究対象は、長野県内の 1 企業の全男性労働者 165 名とした。本調査は、労使合意の下、2006 年 2 月から 2007 年 8 月まで行った横断研究 (cross-sectional study) である。本調査は、信州大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。検査機器は、PSG としてアリス IV (チェスト株式会社、東京) を使用、1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の平均回数を無呼吸・低呼吸指数 (AHI) を測定した。スクリーニング機器としては、多点感圧センサーシートである携帯用終夜睡眠呼吸グラフ SD-101 (ケンツメディコ株式会社) を使用した。SD-101 は、1235mm×555mm のシートに 162 個の圧力センサーを等間隔に配置したもので、敷布の下に敷くだけで、胸壁の呼吸運動の情報を無拘束な状態で得ることができる

機器である。SD-101 では、1 時間あたりの無呼吸と低呼吸の平均回数を RDI として測定した。測定は PSG と SD-101 の両機器の測定時刻を同期させた上で一泊の検査を行った。PSG の測定結果は臨床検査技師がマニュアル解析し、無呼吸・低呼吸の定義は American Academy of Sleep Medicine の基準に従った。また同時に身体計測、血圧測定、血液検査、問診票調査、ESS による EDS の評価を実施した。PSG の AHI と SD-101 の RDI の相関関係については、全記録時間 (Total Recording Time: TRT) における PSG の AHI と SD-101 の RDI を比較検討した。また、SD-101 のスクリーニング機器としての有用性を検討するため、PSG の AHI のカットオフ値を 5、15、30 とした場合の、SD-101 の感度、特異度、陽性反応適中度、陰性反応適中度を求めた。解析には統計解析プログラム SAS9.1.3 を用いた。各生活習慣病は、次のように定義した。1) 高血圧症: SBP140mmHg 以上または DBP90 mmHg 以上または内服治療中。2) 耐糖能異常: 空腹時血糖値 126mg/dl 以上または HbA1c5.8%以上または内服治療中。3) 脂質異常症: 高 LDL 血症 $\geq 140\text{mg/dl}$ または低 HDL 血症 $< 40\text{mg/dl}$ または高 TG 血症 $\geq 150\text{mg/dl}$ または内服治療中。4) 肥満症: BMI ≥ 25 。5) メタボリックシンドローム: 腹囲 85cm 以上かつ以下 2 項目以上 (高 TG 血症 $\geq 150\text{mg/dl}$ かつ/または低 HDL 血症 $< 40\text{mg/dl}$ 、SBP $\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または DBP $\geq 85\text{mmHg}$ 、空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$)。

4. 研究成果

165 名の対象集団の特性 (以下、平均±標準偏差で表記) は、平均年齢 43.4±11.5 歳、身長 169.6±6.0cm、体重 68.1±11.0kg、BMI 23.6±3.3kg/m²、AHI 8.9±14.3 回/時間、ESS 4.6±3.7 であった。

(1) 簡易モニタのスクリーニング機器としての有効性

①PSGのAHIとSD-101のRDIの相関

PSGのAHIとSD-101のRDIの相関関係について図1、表1に示す。PSGのAHIを目的変数、SD-101のRDIを説明変数とした時の一次回帰式は $y = +5.45 + 0.91x$ 、相関係数は0.92と正の相関を認めた。

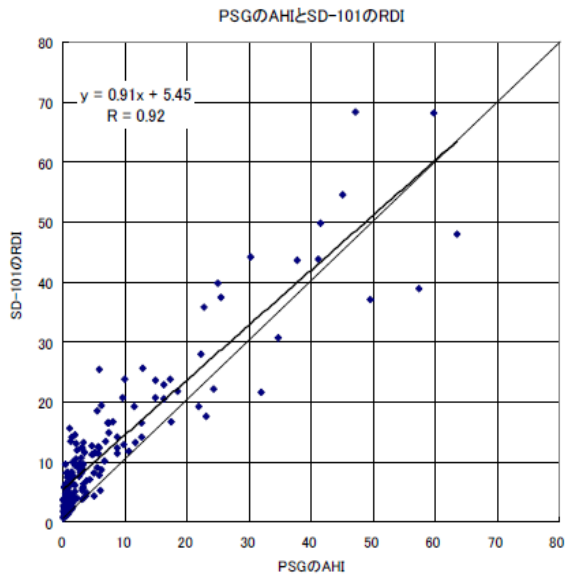


図1. PSGのAHIとSD-101のRDIの相関

PSGとSD-101のカットオフ値が5、15、30(単位:回/時間)の時、すなわち軽症以上、中等症以上、重症のSAHSを検出できる感度と特異度は、各々軽症以上100%、41.3%、中等症以上100%、90.1%、重症92.0%、98.0%であった。

表1. PSGのAHIとSD-101のRDIの相関

SD-101のRDI	30-	0	0	3	11
	15-30	1	12	9	1
	5-15	63	20	0	0
	-5	45	0	0	0
		-5	5-15	15-30	30-
		PSGのAHI			

②PSGのAHIとESSの相関

PSGのAHIとESSの相関について、表2に示す。ESSのカットオフ値を11点以上、PSGのAHIのカットオフ値を5、15、30とした場合の感度、特異度は、各々軽症以上8.1%、94.1%、中等症以上10.7%、94.1%、重症18.8%、94.6%であった。

表2. PSGのAHIとESSの相関

PSGのAHI	30~	13	3
	15~30	12	0
	5~15	32	2
	~5	96	6
		~10	10~
		ESS	

PSGのAHIとSD-101のRDIの相関については、相関係数0.92と強い正の相関を示した。PSGとSD-101のカットオフ値を5、15、30とした場合、感度、特異度は、カットオフ値を5と設定した際の特異度を除きいずれも90%以上であった。このことから、中等症以上のスクリーニングに適している。カットオフ値を5と設定した場合、すなわち軽症のSAHSを検出する場合は、特異度の低さから、正常者を睡眠呼吸障害有りとして検出する可能性がある。PSGの検査入院目的に患者100名を対象に行った先行研究でも、PSGとSD-101の相関は強く、感度は高いが特異度が低い傾向が見られている。特異度が低い場合、偽陽性者が精密検査で受ける代償が大きい際にはスクリーニング機器として適切であるとは言えない。しかし、PSGの検査自体は人体への侵襲や危険性が決して高い検査ではないことからSD-101は有用なスクリーニング機器と判断することができる。

眠気の自覚的評価方法である ESS をスクリーニング検査の導入として用いる場合もある。PSG の AHI のカットオフ値を 5、15、30 とした時の各々について、ESS のカットオフ値を 11 点以上とした場合の感度、特異度は、AHI30 以上の重症の場合でも各々 18.8%、94.6% であり、感度が極めて低い結果であった。このことから ESS を用いたスクリーニングは睡眠呼吸障害を適切に抽出することができないことが示された。このことは睡眠の質の低下が慢性化すると、眠気として自覚しづらい可能性があることを示しているとも考えられる。SAHS は個人の健康のみならず社会的にも影響を与え得る疾患であることを考慮すると、ESS を用いた自覚症状を拠り所とするスクリーニング検査は適切でなく、客観的な指標による検査を実施すべきであると言える。

(2) SDB、SAHS の有病率ならびに生活習慣病との関連

AHI の重症度分類別では、正常群 103 名 (AHI <5)、軽症群 34 名 (5 ≤ AHI <15)、中等症群 12 名 (15 ≤ AHI <30)、重症群 16 名 (AHI ≥ 30) であった。ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders) の分類から、OSAHS は 39 名 (23.6%)、CSAHS は 5 名 (3.0%) であった。

①AHI 区分別の生活習慣病有病率

AHI 区分別の生活習慣病有病率を表 3 に示す。各生活習慣病の有病率は、対象者 165 名において、高血圧症 60 名 (36.4%)、耐糖能異常 14 名 (8.5%)、脂質異常症 82 名 (49.7%)、メタボリック症候群 39 名 (23.6%) であった。

AHI の値が高くなるにつれて、各 AHI 区分における各疾患の有病率の関係は、AHI が高くなるにつれて有病率が高くなる傾向を示し、傾向性の検定はいずれの疾患において有

意 (p < 0.01) であった。

表 3. AHI 区分別の生活習慣病有病率

Diagnosis	n	AHI<5 (n=103)	5 ≤ AHI<15 (n=34)	15 ≤ AHI (n=28)	p-value
Hypertension	60	27(26.2)	12(35.3)	21(75.0)	<0.01
Hyperglycemia	14	6(5.8)	1(2.9)	7(25.0)	<0.01
Dyslipidemia	82	43(41.7)	18(52.9)	21(75.0)	<0.01
Metabolic syndrome	39	13(12.6)	7(20.6)	19(67.9)	<0.01

②AHI 区分別の生活習慣病のオッズ比

AHI 区分別の生活習慣病のオッズ比を表 4 に示す。AHI <5 群と比較した高血圧症、耐糖能異常、脂質異常症、メタボリック症候群の粗オッズ比 (crude odds ratio) は、15 ≤ AHI 群 と 比 し、各々 8.44(3.23-22.09)、4.41(1.30-14.97)、4.92(1.84-13.14)、14.62(5.47-39.08) と、有意な関連が見られた。傾向性の検定においても、いずれも有意であった。AHI <5 群と比較した高血圧症、脂質異常症、メタボリック症候群の年齢調整オッズ比は、15 ≤ AHI 群 と 比 し、各々 4.52(1.62-12.56)、3.75(1.33-10.60)、8.94(3.18-25.13) と、有意な関連が見られた。傾向性の検定においても、いずれも有意であった。耐糖能異常については、2.63(0.70-9.92) であった。傾向性の検定は p=0.10 であった。年齢・BMI、年齢・BMI・喫煙週間・飲酒習慣と調整したオッズ比は、いずれの疾患も有意な関連は見られなかった。傾向性の検定においては、メタボリック症候群に関しては有意な結果が見られた。

表 4. AHI 区分別の生活習慣病のオッズ比

	n	Crude	Adjusted for age	Adjusted for age, BMI	Adjusted for X*
Hypertension					
AHI<5	103	1	1	1	1
5 ≤ AHI<15	34	1.54(0.67-3.52)	1.33(0.56-3.17)	0.89(0.34-2.30)	1.20(0.43-3.57)
15 ≤ AHI	28	8.44(3.23-22.09)	4.52(1.62-12.56)	2.51(0.82-7.62)	2.37(0.72-7.76)
p-value**		<0.01	<0.01	0.08	0.15
Hyperglycemia					
AHI<5	103	1	1	1	1
5 ≤ AHI<15	34	0.44(0.06-4.22)	0.44(0.05-3.81)	0.46(0.05-4.14)	0.48(0.05-4.48)
15 ≤ AHI	28	4.41(1.30-14.97)	2.63(0.70-9.92)	2.87(0.62-13.25)	3.20(0.67-15.23)
p-value**		<0.01	0.10	0.10	0.08
Dyslipidemia					
AHI<5	103	1	1	1	1
5 ≤ AHI<15	34	1.51(0.69-3.29)	1.40(0.64-3.08)	1.01(0.43-2.36)	1.06(0.45-2.54)
15 ≤ AHI	28	4.92(1.84-13.14)	3.75(1.33-10.60)	2.15(0.70-6.59)	2.17(0.70-6.73)
p-value**		<0.01	0.01	0.17	0.17
Metabolic syndrome					
AHI<5	103	1	1	1	1
5 ≤ AHI<15	34	1.80(0.65-4.95)	1.02(0.57-4.56)	0.58(0.17-2.06)	0.76(0.19-3.09)
15 ≤ AHI	28	14.62(5.47-39.08)	8.94(3.18-25.13)	3.09(0.90-10.58)	3.29(0.87-12.44)
p-value**		<0.01	<0.01	0.03	0.04

Odds ratio, OR(95% CI; confidence interval)
 * : age, BMI, smoking habit, alcohol consumption
 ** : p for trend

今回の調査は、一企業における全男性労働者を対象に、確定診断のための PSG を実施すると共に血液検査、質問紙調査等を同時に実施し、日本人における SDB ならびに SAHS の有病率、生活習慣病との関連を調査した点において意義があるものと考えられる。

AHI の重症度分類別は、SDB の指標となるが、各々 AHI < 5 が 103 名 (62.4%)、 $5 \leq$ AHI < 15 が 34 名 (20.6%)、 $15 \leq$ AHI < 30 が 12 名 (7.3%)、AHI \geq 30 が 16 名 (9.7%) であった。Young らの報告 (PSG 検査による 602 名のデータ) によれば、 $5 \leq$ AHI は男性 24.0%、 $15 \leq$ AHI は男性 9.1% であり、これと比し、今回の対象集団では SDB の有病率は上回っている。OSAHS は 39 名 (23.6%)、CSAHS は 5 名 (3.0%) であった。SAHS の有病率も欧米の報告と比し高値であったが、診断のクライテリアも異なり、一様に比較することはできない。しかし、日本人はじめアジア系人種は、欧米人と比べ、骨格の特徴から肥満に伴って容易に OSHAS になりやすいことが報告されていることから、今回の結果にあるように、欧米人よりも日本人は SDB、SAHS の有病率が高いことが考えられる。

生活習慣病との関連においては、 $15 \leq$ AHI の群になると、高血圧症、脂質異常症、メタボリック症候群の有病率は、各々 75.0%、75.0%、67.9% と高い結果となった。横断研究であるためにその因果についてはわからないが、SDB には高率に生活習慣病が合併していると言える。年齢調整したオッズ比では、AHI < 5 群と比し、 $15 \leq$ AHI 群は、高血圧症 4.52、脂質異常症 2.63、メタボリック症候群 8.94 と有意な関連が見られた。BMI、喫煙習慣、飲酒習慣で調整すると有意な関連は見られなかった。調査対象数が 165 名と少ないことによる影響と考えられる。メタボリック症候群においては、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣で

調整後も、傾向性の検定において唯一有意な結果が見られた。メタボリック症候群と診断された者については、SAHS を合併している可能性が高いことから、健康診断事後指導の機会においてメタボリック症候群の診断された者については SAHS を合併していないか確認することも重要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 4 件)

① 塚原照臣、漆畑一寿、藤本圭作、野見山哲生

職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究(1)～睡眠時無呼吸症候群と生活習慣病の関連

第 81 回日本産業衛生学会、2008 年 6 月 27 日、北海道札幌市

② 漆畑一寿、藤本圭作、塚原照臣、野見山哲生

職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究(2)―無拘束で測定可能な睡眠時無呼吸症候群のスクリーニング検査機器の有用性の検討

第 81 回日本産業衛生学会、2008 年 6 月 27 日、北海道札幌市

③ 野見山哲生、塚原照臣、漆畑一寿、藤本圭作

職域における睡眠時無呼吸症候群に関する疫学調査研究(3)～睡眠時無呼吸症候群と自動車交通事故の関連

第 81 回日本産業衛生学会、2008 年 6 月 27 日、北海道札幌市

④Toshihiko Agatsuma, Keisaku Fujimoto,

Yoko Iwasaki, Yoshimichi Komatsu,

Kazuhisa Urushihata, Teruko Asawa,

Takayuki Honda, Keishi Kubo

Usefulness of SD-101, a non-restricted
apparatus detecting respiratory movement
by pressure sensors, for screening

12th Congress of the Asian Pacific Society
of Respiriology

30 November-4 December 2007 Australia

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野見山 哲生 (NOMIYAMA TETSUO)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：70286441

(2) 研究分担者

藤本 圭作 (FUJIMOTO KEISAKU)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：70242691

漆畑 一寿 (URUSHIHATA KAZUHISA)

信州大学・医学部・助教

研究者番号：60362125

塚原 照臣 (TSUKAHARA TERUOMI)

信州大学・健康安全センター・講師

研究者番号：50377652